

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tabrecta® 150 mg Filmtabletten
Tabrecta® 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tabrecta 150 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Capmatinibdihydrochlorid 1 H₂O, entsprechend 150 mg Capmatinib.

Tabrecta 200 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Capmatinibdihydrochlorid 1 H₂O, entsprechend 200 mg Capmatinib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Tabrecta 150 mg Filmtabletten

Hellorange-braune, ovale, gewölbte Filmtablette mit abgeschrägten Kanten, ohne Bruchkerbe, mit der Prägung „DU“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite. Ungefähre Größe: 18,3 mm (Länge) × 7,3 mm (Breite).

Tabrecta 200 mg Filmtabletten

Gelbe, ovale, gewölbte Filmtablette mit abgeschrägten Kanten, ohne Bruchkerbe, mit der Prägung „LO“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite. Ungefähre Größe: 20,3 mm (Länge) × 8,1 mm (Breite).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tabrecta als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping (Exon-14-Skipping im mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gen) führen, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Immuntherapie und/oder Platin-basierter Chemotherapie benötigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Tabrecta sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Die Auswahl der Patienten für eine Behandlung mit Tabrecta muss auf Grundlage des Nachweises von genetischen Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, in Tumorgewebe- oder Plasmaproben mit Hilfe eines validierten Tests erfolgen. Wird in einer Plasmaprobe keine genetische Veränderung nachgewiesen, sollte Tumorgewe-

Tabelle 1 Dosisreduktionsschema für Tabrecta

Dosisstufe	Dosierung und Einnahmeschema	Anzahl und Stärke der Tabletten
Anfangsdosis	400 mg zweimal täglich	Zwei 200 mg Tabletten / zweimal täglich
Erste Dosisreduktion	300 mg zweimal täglich	Zwei 150 mg Tabletten / zweimal täglich
Zweite Dosisreduktion	200 mg zweimal täglich	Eine 200 mg Tablette / zweimal täglich

be untersucht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Tabrecta beträgt 400 mg oral zweimal täglich, mit oder ohne Nahrung.

Die Behandlung sollte auf Grundlage der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit fortgesetzt werden, solange der Patient einen klinischen Nutzen aus der Therapie zieht.

Wenn die Einnahme von Tabrecta versäumt wurde oder Erbrechen auftritt, sollte der Patient die Einnahme der Dosis nicht nachholen, sondern die nächste Dosis zum vorgesehenen Zeitpunkt einnehmen.

Dosisanpassungen

Tabelle 1 zeigt das empfohlene Schema für die Dosisreduktion zum Management von Nebenwirkungen auf Grundlage der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit.

Geringere Tabrecta-Dosierungen als 200 mg zweimal täglich wurden nicht in klinischen Studien untersucht.

Empfehlungen für die Dosisanpassung von Tabrecta bei Nebenwirkungen sind Tabelle 2 auf Seite 2 zu entnehmen.

Besondere Patientengruppen
Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist Vorsicht geboten, da Tabrecta bei diesen Patienten nicht untersucht wurde. Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tabrecta bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Tabrecta wird oral zweimal täglich mit oder ohne Nahrung eingenommen. Patienten mit Schluckschwierigkeiten wird empfohlen, Tabrecta zusammen mit Nahrung einzunehmen. Die Tabletten sind im Ganzen zu schlucken, um sicherzustellen, dass die gesamte Dosis eingenommen wird.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Untersuchung des Status von METex14-Skipping-Veränderungen

Wenn das Vorliegen von Veränderungen, die zu METex14-Skipping führen, mittels gewebebasierter oder Blutplasma-basierter Proben festgestellt werden soll, ist es wichtig, einen gut validierten und robusten Test zu verwenden, um falsch negative oder falsch positive Ergebnisse zu vermeiden. Zu den in klinischen Studien verwendeten Testkriterien siehe Abschnitt 5.1.

Interstitielle Lungenerkrankung (interstitial lung disease, ILD)/Pneumonitis

Bei Patienten, die mit Tabrecta behandelt wurden, ist es zu ILD/Pneumonitis gekommen, die tödlich verlaufen kann (siehe Abschnitt 4.8). Bei jedem Patienten mit neuen oder sich verschlimmernden pulmonalen Symptomen, die auf eine ILD/Pneumonitis hinweisen (z. B. Dyspnoe, Husten, Fieber), sollte eine sofortige Untersuchung durchgeführt werden. Tabrecta sollte bei Patienten mit Verdacht auf ILD/Pneumonitis sofort ausgesetzt und, wenn keine andere mögliche Ursache für ILD/Pneumonitis ermittelt wird, dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Wirkungen auf die Leber

Bei Patienten, die mit Tabrecta behandelt wurden, ist es zu Transaminase-Erhöhungen gekommen (siehe Abschnitt 4.8). Die Leberfunktionswerte (einschließlich ALT, AST und Gesamtbilirubin) sollten vor Beginn der Behandlung, während der ersten 3 Behandlungsmonate alle 2 Wochen und danach einmal im Monat bzw. wie klinisch angezeigt erhoben werden. Bei Patienten, bei denen eine Erhöhung der Transaminasen- oder Bilirubinwerte festgestellt wird, sollten häufigere Tests erfolgen. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung muss Tabrecta vorübergehend ausgesetzt, die Dosis reduziert oder dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Erhöhungen der Pankreasenzyme

Bei Patienten, die mit Tabrecta behandelt wurden, ist es zu Erhöhungen der Amylase- und Lipasewerte gekommen (siehe Abschnitt 4.8). Die Amylase- und Lipasewerte sollten bei Behandlungsbeginn gemessen und während der Behandlung mit Tabrecta regelmäßig überwacht werden. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung muss Tabrecta vorübergehend ausgesetzt, die Dosis reduziert oder dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Embryofetale Toxizität

Basierend auf Ergebnissen tierexperimenteller Studien und seinem Wirkmechanismus

Tabelle 2 Dosisanpassung von Tabrecta zum Management von Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad	Dosisanpassung
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis	Jeglicher Schweregrad, behandlungsassoziiert	Tabrecta dauerhaft absetzen.
Isolierte Erhöhung von ALT und/oder AST gegenüber dem Ausgangsgrad ohne gleichzeitige Erhöhung des Gesamtbilirubins	Grad 3 (> 5,0 bis ≤ 20,0 × ONG)	Tabrecta bis zum Rückgang der ALT/AST auf den Ausgangsgrad vorübergehend aussetzen. Bei Rückgang auf den Ausgangsgrad innerhalb von 7 Tagen die Behandlung mit Tabrecta in derselben Dosis wieder aufnehmen, andernfalls mit reduzierter Dosis entsprechend Tabelle 1 auf Seite 1.
	Grad 4 (> 20,0 × ONG)	Tabrecta dauerhaft absetzen.
Gleichzeitige Erhöhung von ALT und/oder AST sowie des Gesamtbilirubins ohne Vorliegen einer Cholestase oder Hämolyse	Bei Erhöhung von ALT und/oder AST auf > 3 × ONG mit gleichzeitigem Anstieg des Gesamtbilirubins auf > 2 × ONG, unabhängig vom Ausgangsgrad	Tabrecta dauerhaft absetzen.
Isolierter Anstieg des Gesamtbilirubins gegenüber dem Ausgangsgrad ohne gleichzeitige Erhöhung von ALT und/oder AST	Grad 2 (> 1,5 bis ≤ 3,0 × ONG)	Tabrecta bis zum Rückgang des Bilirubins auf den Ausgangsgrad vorübergehend aussetzen. Bei Rückgang auf den Ausgangsgrad innerhalb von 7 Tagen die Behandlung mit Tabrecta in derselben Dosis wieder aufnehmen, andernfalls mit reduzierter Dosis entsprechend Tabelle 1 auf Seite 1.
	Grad 3 (> 3,0 bis ≤ 10,0 × ONG)	Tabrecta bis zum Rückgang des Bilirubins auf den Ausgangsgrad vorübergehend aussetzen. Bei Rückgang auf den Ausgangsgrad innerhalb von 7 Tagen die Behandlung mit Tabrecta mit reduzierter Dosis entsprechend Tabelle 1 auf Seite 1 wieder aufnehmen, andernfalls Tabrecta dauerhaft absetzen.
	Grad 4 (> 10,0 × ONG)	Tabrecta dauerhaft absetzen.
Anstieg des Serumkreatinins	Grad 2 (> 1,5 bis ≤ 3,0 × ONG)	Tabrecta bis zum Rückgang des Serumkreatinins auf den Ausgangsgrad vorübergehend aussetzen. Bei Rückgang auf den Ausgangsgrad die Behandlung mit Tabrecta mit derselben Dosis wieder aufnehmen.
	Grad 3 (> 3,0 bis ≤ 6,0 × ONG)	Tabrecta bis zum Rückgang des Serumkreatinins auf den Ausgangsgrad vorübergehend aussetzen. Bei Rückgang auf den Ausgangsgrad die Behandlung mit Tabrecta mit reduzierter Dosis entsprechend Tabelle 1 auf Seite 1 wieder aufnehmen.
	Grad 4 (> 6,0 × ONG)	Tabrecta dauerhaft absetzen.
Erbrechen	Grad 2	Tabrecta bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 vorübergehend aussetzen. Bei Besserung auf Grad ≤ 1 die Behandlung mit Tabrecta mit derselben Dosis wieder aufnehmen.
	Grad 3	Tabrecta bis zur Besserung auf Grad ≤ 2 vorübergehend aussetzen. Bei Besserung auf Grad ≤ 2 die Behandlung mit Tabrecta mit reduzierter Dosis entsprechend Tabelle 1 auf Seite 1 wieder aufnehmen.
	Grad 4	Tabrecta bis zur Besserung auf Grad ≤ 2 vorübergehend aussetzen. Bei Besserung auf Grad ≤ 2 die Behandlung mit Tabrecta mit reduzierter Dosis entsprechend Tabelle 1 auf Seite 1 wieder aufnehmen.
Andere Nebenwirkungen	Grad 2	Dosisstufe beibehalten. Falls nicht verträglich, ein vorübergehendes Aussetzen von Tabrecta bis zum Abklingen erwägen, dann die Behandlung mit Tabrecta mit reduzierter Dosis entsprechend Tabelle 1 auf Seite 1 wieder aufnehmen.
	Grad 3	Tabrecta bis zum Abklingen vorübergehend aussetzen, dann die Behandlung mit Tabrecta mit reduzierter Dosis entsprechend Tabelle 1 auf Seite 1 wieder aufnehmen.
	Grad 4	Tabrecta dauerhaft absetzen.

Abkürzungen: ALT, Alanin-Aminotransferase; AST, Aspartat-Aminotransferase; ONG, obere Normgrenze.
Einstufung der Schweregrade gemäß CTCAE, Version 4.03 (CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*).
Ausgangsgrad = Grad bei Behandlungsbeginn.

ist davon auszugehen, dass Tabrecta bei Anwendung in der Schwangerschaft aufgrund seiner Fetotoxizität und Teratogenität den Feten schädigen kann (siehe Abschnitt 4.6). Schwangere und Frauen im gebärfähigen Alter sind über das mögliche Risiko für den Fetus aufzuklären, wenn Tabrecta während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin während der Einnahme von Tabrecta schwanger werden sollte. Sexuell aktive Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Tabrecta und über

mindestens 7 Tage nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn der Behandlung mit Tabrecta ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Männliche Patienten mit Sexualpartnerinnen, die schwanger sind bzw. schwanger sein könnten oder die schwanger werden könnten, sollten während der Behandlung mit Tabrecta und über mindestens 7 Tage nach der letzten Dosis Kondome verwenden.

Risiko einer Photosensibilität

Basierend auf Ergebnissen tierexperimenteller Studien besteht unter Behandlung mit Tabrecta ein mögliches Risiko von Photosensibilitätsreaktionen (siehe Abschnitt 5.3). In der Studie GEOMETRY mono-1 wurde empfohlen, dass Patienten während der Behandlung mit Tabrecta die unmittelbare Exposition gegenüber ultravioletter Strahlung begrenzen und folgende Schutzmaßnahmen ergreifen: Verwendung von Sonnenschutzmittel an exponierten Körperstellen, Tragen

von schützender Kleidung und Sonnenbrille. Diese Maßnahmen sollten über mindestens 7 Tage nach der letzten Dosis fortgeführt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Es besteht ein Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen, von denen Tabrecta betroffen ist oder die durch Tabrecta verursacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Capmatinib durchläuft einen Metabolismus über CYP3A4-Enzyme und Aldehydoxidase. Das Risiko von Arzneimittelwechselwirkungen über Aldehydoxidase wurde nicht untersucht, da es keine bestätigten klinisch relevanten Inhibitoren gibt.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Tabrecta

Starke CYP3A-Inhibitoren

Bei gesunden Probanden erhöhte die gemeinsame Anwendung einer Einzeldosis von 200 mg Capmatinib mit dem starken CYP3A-Inhibitor Itraconazol (200 mg einmal täglich über 10 Tage) die AUC_{inf} von Capmatinib um 42 %, ohne dass die C_{max} von Capmatinib im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Capmatinib zunahm. Während einer gemeinsamen Anwendung von Tabrecta und starken CYP3A-Inhibitoren sollten die Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden. Dies gilt unter anderem für Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir/Ritonavir, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Vepamil und Voriconazol.

Starke CYP3A-Induktoren

Bei gesunden Probanden verringerte die gemeinsame Anwendung einer Einzeldosis von 400 mg Capmatinib mit dem starken CYP3A-Induktor Rifampicin (600 mg einmal täglich über 9 Tage) die AUC_{inf} von Capmatinib um 67 % und die C_{max} um 56 % im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Capmatinib. Eine Verringerung der Capmatinib-Exposition kann die antitumorale Aktivität von Tabrecta herabsetzen. Die gemeinsame Anwendung von Tabrecta mit starken CYP3A-Induktoren, unter anderem Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) sollte vermieden werden. Es sollte ein alternatives Arzneimittel in Betracht gezogen werden, das kein oder nur ein minimales Potenzial einer CYP3A-Induktion aufweist.

Moderate CYP3A-Induktoren

Simulationen mit physiologie-basierten pharmakokinetischen (PBPK) Modellen sagten voraus, dass die gemeinsame Anwendung einer Dosis von 400 mg Capmatinib mit dem moderaten CYP3A-Induktor Efavirenz (600 mg täglich über 20 Tage) im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Capmatinib zu einer Abnahme der AUC_{0-12h} von Capmatinib um 44 % und der C_{max} im

Steady-State um 34 % führt. Eine Verringerung der Capmatinib-Exposition kann die antitumorale Aktivität von Tabrecta herabsetzen. Bei gemeinsamer Anwendung von Tabrecta mit moderaten CYP3A-Induktoren ist Vorsicht geboten.

Mittel, die den pH-Wert des Magens erhöhen

Capmatinib zeigt eine pH-abhängige Löslichkeit und wird *in vitro* bei steigendem pH-Wert schwer löslich. Bei gesunden Probanden verringerte die gemeinsame Anwendung einer Einzeldosis von 600 mg Capmatinib zusammen mit dem Protonenpumpenhemmer Rabeprazol (20 mg einmal täglich über 4 Tage) die AUC_{inf} von Capmatinib um 25 % und die C_{max} um 38 % im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Capmatinib. Klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Capmatinib und Arzneimitteln, die die Magensäure reduzieren, sind unwahrscheinlich, da die gemeinsame Anwendung von Rabeprazol keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Capmatinib-Exposition zeigte.

Wirkung von Tabrecta auf andere Arzneimittel

Substrate von CYP-Enzymen

Bei gemeinsamer Anwendung von Capmatinib mit dem sensitiven CYP1A2-Substrat Koffein wurde eine mäßige CYP1A2-Hemmung beobachtet. Die gemeinsame Anwendung von Capmatinib (400 mg zweimal täglich) und Koffein führte zu einer Erhöhung der AUC_{inf} von Koffein um 134 %. Sollte Capmatinib zusammen mit CYP1A2-Substraten verabreicht werden, die eine geringe therapeutische Breite aufweisen, wie Theophyllin und Tizanidin, kann eine Verminderung der Dosis des gleichzeitig verabreichten Arzneimittels erforderlich sein.

Klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Capmatinib und CYP3A-Substraten sind unwahrscheinlich, da die gemeinsame Anwendung von Capmatinib keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Midazolam-Exposition (CYP3A-Substrat) zeigte.

Substrate von P-Glykoprotein (P-gp) und Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)

Bei Krebspatienten führte die gemeinsame Anwendung von Digoxin, einem P-gp-Substrat, mit mehreren Dosen von Capmatinib (400 mg zweimal täglich) zu einem Anstieg der AUC_{inf} von Digoxin um 47 % und der C_{max} um 74 % im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Digoxin. Bei Krebspatienten führte die gemeinsame Anwendung von Rosuvastatin, einem BCRP-Substrat, mit mehreren Dosen von Capmatinib (400 mg zweimal täglich) zu einem Anstieg der AUC_{inf} von Rosuvastatin um 108 % und der C_{max} um 204 % im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Rosuvastatin. Die gemeinsame Anwendung von Tabrecta mit einem P-gp- oder BCRP-Substrat kann zu einer Zunahme der Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen dieser Substrate führen. Vorsicht ist geboten, wenn Tabrecta gemeinsam mit P-gp-Substraten (Digoxin, Dabigatranexilat, Colchicin, Sitagliptin, Saxagliptin und Posaconazol) oder BCRP-Substraten (Methotrexat, Rosuvastatin, Pravastatin, Mitoxantron und Sulfasalazin) angewendet wird.

Wenn Capmatinib gemeinsam mit P-gp- oder BCRP-Substraten angewendet wird, die eine geringe therapeutische Breite haben, kann eine Verminderung der Dosis des gleichzeitig verabreichten Arzneimittels erforderlich sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Kontrazeption bei Männern und Frauen

Sexuell aktive Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Tabrecta und über mindestens 7 Tage nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (Methode, die zu einer Schwangerschaftsrate von weniger als 1 % führt).

Männliche Patienten mit Sexualpartnerinnen, die schwanger sind bzw. schwanger sein könnten oder schwanger werden könnten, sollten während der Behandlung mit Tabrecta und über mindestens 7 Tage nach der letzten Dosis Kondome verwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Capmatinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf den Ergebnissen tierexperimenteller Studien und seinem Wirkmechanismus besteht der Verdacht, dass eine Anwendung von Capmatinib während der Schwangerschaft angeborene Fehlbildungen auslösen kann. Tabrecta darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Capmatinib aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn der Behandlung mit Tabrecta ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Capmatinib oder seine Metaboliten nach Anwendung von Tabrecta in die Muttermilch übergehen. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Capmatinib oder seine Metaboliten beim Tier in die Milch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der Möglichkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen bei gestillten Kindern sollte das Stillen während der Behandlung mit Tabrecta und über mindestens 7 Tage nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Capmatinib auf die Fertilität beim Menschen vor. Mit Capmatinib wurden keine tierexperimentellen Fertilitätsstudien durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tabrecta hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind peripheres Ödem (67,5 %), Übelkeit (44,4 %), Fatigue (34,4 %), erhöhter Kreatininspiegel im Blut (33,8 %), Erbrechen (25,0 %), Dyspnoe (22,5 %), verminderter Appetit (21,3 %) und Rückenschmerzen (20,6 %). Die häufigsten Nebenwirkungen der Grade 3 oder 4 sind peripheres Ödem (14,4 %), erhöhter Lipasespiegel (9,4 %), ALT erhöht (8,1 %), Fatigue (8,1 %), Dyspnoe (6,9 %) und erhöhter Amylasespiegel (5,6 %).

Bei 35 von 160 Patienten (21,9 %), die Tabrecta erhielten, wurde über schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet. Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen, die bei > 2 % der Patienten auftraten, gehörten Dyspnoe (5,6 %), ILD/Pneumonitis (5,0 %), Cellulitis (3,1 %) und peripheres Ödem (2,5 %).

Über eine Unterbrechung der Behandlung wurde bei 81 von 160 Patienten (50,6 %) berichtet. Eine Unterbrechung der Behandlung wurde wegen folgender Nebenwirkungen erforderlich: peripheres Ödem (15,0 %), erhöhter Kreatininspiegel im Blut (11,3 %), erhöhter Lipasespiegel (8,1 %), Übelkeit (8,1 %), ALT erhöht (6,3 %), Fatigue (5,6 %), erhöhter Amylasespiegel (5,0 %), Erbrechen (5,0 %), Dyspnoe (3,8 %), erhöhter Bilirubinspiegel im Blut (3,1 %) und AST erhöht (3,1 %).

Über Dosisreduktionen wurde bei 49 von 160 Patienten (30,6 %) berichtet. Zu den Nebenwirkungen, die eine Dosisreduktion erforderlich machten, gehörten peripheres Ödem (16,3 %), ALT erhöht (5,0 %), erhöhter Kreatininspiegel im Blut (3,8 %), Fatigue (3,1 %) und Übelkeit (2,5 %).

Bei 19 von 160 Patienten (11,9 %) wurde die Behandlung dauerhaft abgesetzt. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum dauerhaften Absetzen von Tabrecta führten, waren ILD/Pneumonitis (3,8 %), peripheres Ödem (2,5 %), ALT erhöht (1,3 %), AST erhöht (1,3 %), erhöhter Bilirubinspiegel im Blut (1,3 %), erhöhter Kreatininspiegel im Blut (1,3 %), erhöhter Lipasespiegel (1,3 %), erhöhter Amylasespiegel (0,6 %), Fatigue (0,6 %) und Urtikaria (0,6 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Tabrecta wurde bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC im Rahmen einer pivotalen, globalen, prospektiven, nicht-randomisierten, offenen Phase-II-Studie mit mehreren Kohorten (GEOMETRY mono-1) über alle Kohorten (N = 373) hinweg beurteilt, unabhängig von der vorherigen Behandlung und vom Status der *MET*-Dysregulation (Mutation und/oder Amplifikation). Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen basieren auf den Häufigkeiten der bei 160 Patienten mit *MET*14-Skipping-Mutationen, die Capmatinib in der empfohlenen Dosierung erhielten, festgestellten unerwünschten Ereignissen jeglicher Ursache. Die Häufigkeiten für Änderungen von Laborparametern basieren auf einer Verschlechterung gegenüber dem Ausgangsgrad um mindestens einen Grad (Einstufung gemäß CTCAE Version 4.03). Das

Tabelle 3 Nebenwirkungen bei Patienten (N = 160) mit *MET*14-Skipping-Mutationen in der Studie GEOMETRY mono-1 (Stichtag der Datenerhebung: 30. Aug. 2021)

Nebenwirkung	Alle Grade Häufigkeitskategorie	Alle Grade (%)	Grad 3/4 (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Cellulitis	Häufig	4,4	2,5*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Verminderter Appetit	Sehr häufig	21,3	1,3*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Dyspnoe	Sehr häufig	22,5	6,9*
Husten	Sehr häufig	17,5	0,6*
ILD/Pneumonitis ¹	Häufig	7,5	4,4*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Erbrechen	Sehr häufig	25,0	0,6*
Übelkeit	Sehr häufig	44,4	0,6*
Diarrhoe	Sehr häufig	15,6	-
Obstipation	Sehr häufig	13,1	1,3*
Erkrankungen des Immunsystems			
Überempfindlichkeit [†]	Gelegentlich	0,3	0,3
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Pruritus	Sehr häufig	10,6	0,6*
Hautausschlag ²	Häufig	9,4	-
Urtikaria	Häufig	2,5	0,6*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Peripheres Ödem ³	Sehr häufig	67,5	14,4*
Pyrexie	Sehr häufig	10,6	1,3*
Fatigue ⁴	Sehr häufig	34,4	8,1*
Rückenschmerzen	Sehr häufig	20,6	1,3*
Gewichtsabnahme	Sehr häufig	12,5*	-
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs ⁵	Häufig	9,4	1,3*
Untersuchungen			
Albumin erniedrigt	Sehr häufig	78,3	1,9*
Kreatinin erhöht	Sehr häufig	74,5	0,6*
Alaninaminotransferase erhöht	Sehr häufig	45,9	11,5
Amylase erhöht	Sehr häufig	37,2	7,1
Lipase erhöht	Sehr häufig	33,3	11,5
Aspartataminotransferase erhöht	Sehr häufig	33,8	5,7
Phosphat erniedrigt	Sehr häufig	30,1	4,5
Natrium erniedrigt	Sehr häufig	22,3	4,5
Bilirubin erhöht	Häufig	8,3	0,6*

1 ILD/Pneumonitis umfasst die bevorzugten Begriffe ILD, Pneumonitis und organisierende Pneumonie.

2 Hautausschlag umfasst die bevorzugten Begriffe Ausschlag, Ausschlag makulopapulös und blasiger Hautausschlag.

3 Peripheres Ödem umfasst die bevorzugten Begriffe peripheres Ödem und periphere Schwellung.

4 Fatigue umfasst die bevorzugten Begriffe Fatigue und Asthenie.

5 Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs umfasst die bevorzugten Begriffe Brustkorbschmerzen, die Skelettmuskulatur betreffende Brustschmerzen und Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs.

* In GEOMETRY mono-1 wurde über keine Nebenwirkungen des Grades 4 bei Patienten mit *MET*14-Skipping-Mutationen berichtet.

† Überempfindlichkeit wurde bei Patienten mit soliden Tumoren, die mit Tabrecta als Monotherapie behandelt wurden (N = 580), beobachtet. Überempfindlichkeit wurde auch nach der Markteinführung und in „expanded access programmes“/ „compassionate use programmes“ mit Tabrecta beobachtet.

In GEOMETRY mono-1 wurde bei *MET*-amplifizierten Patienten über Fälle von akuter Nierenschädigung (n = 1), Nierenversagen (n = 4) und akuter Pankreatitis (n = 1) berichtet.

Sicherheitsprofil für alle Patienten (N = 373) der GEOMETRY mono-1 ist vergleichbar mit dem der Patienten mit *MET*14-Skipping-Mutationen (N = 160). Die mediane Dauer der Capmatinib-Exposition betrug über alle *MET*-mutierten Kohorten hinweg 34,9 Wochen (Spanne: 0,4 bis 195,7 Wo-

chen). Von den Patienten, die Capmatinib erhielten, wurden 55,0 % mindestens 6 Monate lang und 36,3 % mindestens ein Jahr lang behandelt.

Die Nebenwirkungen aus klinischen Studien (Tabelle 3) sind nach MedDRA-Systemorganklassen geordnet aufgelistet. Innerhalb jeder

Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit aufgeführt, beginnend mit den häufigsten. Darüber hinaus wird die jeweilige Häufigkeitskategorie für jede Nebenwirkung anhand der folgenden Konventionen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

ILD/Pneumonitis

Bei 12 von 160 Patienten (7,5 %) wurde eine ILD/Pneumonitis jeglichen Grades gemeldet. Über eine ILD/Pneumonitis des Grades 3 wurde bei 7 Patienten (4,4 %) berichtet, mit einem Fall einer behandlungsbedingten Pneumonitis (0,6 %) mit tödlichem Ausgang und einem Fall einer organisierenden Pneumonie (0,6 %) mit tödlichem Ausgang. Eine ILD/Pneumonitis trat bei 6 von 63 Patienten (9,5 %) mit vorausgegangener Strahlentherapie und bei 6 von 97 Patienten (6,2 %) ohne vorausgegangene Strahlentherapie auf. Bei 6 Patienten (3,8 %) wurde Tabrecta wegen einer ILD/Pneumonitis abgesetzt. Eine ILD/Pneumonitis entwickelte sich meistens innerhalb von rund 3 Monaten nach Behandlungsbeginn. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer ILD/Pneumonitis des Grades 3 oder höher betrug 7,0 Wochen (Spanne: 0,7 bis 88,4 Wochen).

Wirkungen auf die Leber

Bei 24 von 160 Patienten (15,0 %) wurde eine ALT-/AST-Erhöpfung jeglichen Grades gemeldet. Eine ALT-/AST-Erhöpfung der Grade 3 oder 4 wurde bei 13 von 160 Patienten (8,1 %) unter Tabrecta beobachtet. Bei 2 Patienten (1,3 %) wurde Tabrecta aufgrund einer ALT-/AST-Erhöpfung abgesetzt. Eine ALT-/AST-Erhöpfung trat meistens innerhalb von rund 3 Monaten nach Behandlungsbeginn auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer ALT-/AST-Erhöpfung des Grades 3 oder höher betrug 6,4 Wochen (Spanne: 2,1 bis 17,9 Wochen).

Erhöhungen der Pankreasenzyme

Bei 27 von 160 Patienten (16,9 %) wurde eine Erhöhung der Amylase/Lipase jeglichen Grades gemeldet. Eine Erhöhung der Amylase/Lipase der Grade 3 oder 4 wurde bei 18 der 160 mit Tabrecta behandelten Patienten (11,3 %) beobachtet. Bei 3 Patienten (1,9 %) wurde Tabrecta wegen einer Erhöhung der Amylase/Lipase abgesetzt. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Erhöhung der Amylase/Lipase des Grades 3 oder höher betrug 10,1 Wochen (Spanne: 2,3 bis 68,0 Wochen).

Peripheres Ödem

Bei 108 von 160 Patienten (67,5 %) wurde ein peripheres Ödem jeglichen Grades gemeldet. Diese Nebenwirkung umfasst die bevorzugten Begriffe peripheres Ödem, welches mit 65,0 % am häufigsten war, und periphere Schwellung, welche bei 4,4 % der Patienten auftrat. Peripheres Ödem der Grade 3 oder 4 wurde bei 23 von 160 mit Tabrecta behandelten Patienten (14,4 %) gemeldet. Bei 4 Patienten (2,5 %) wurde Tabrecta aufgrund eines peripheren Ödems

abgesetzt. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines peripheren Ödems des Grades 3 oder höher betrug 24,3 Wochen (Spanne: 1,4 bis 86,9 Wochen).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Von den 160 Patienten mit *METex14*-Skipping-Mutationen in der Studie GEOMETRY mono-1, die 400 mg Capmatinib zweimal täglich erhielten, waren 85 % 65 Jahre alt oder älter, und 4,4 % waren 85 Jahre alt oder älter. Das Auftreten von Ereignissen der Grade ≥ 3 wurde mit dem Alter häufiger. Bei Patienten im Alter von ≥ 65 bis < 75 Jahren (22 %) sowie von ≥ 85 Jahren (28,6 %) waren behandlungsbedingte schwerwiegende Ereignisse häufiger im Vergleich zu Patienten zwischen ≥ 75 bis < 85 Jahren (8,5 %) sowie Patienten, die jünger als 65 Jahre alt waren (8,3 %). Die Vergleichbarkeit ist allerdings aufgrund der geringen Patientenzahl der Patienten von ≥ 85 Jahren begrenzt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Aus klinischen Studien mit Tabrecta liegen nur begrenzte Erfahrungen mit einer Überdosierung vor. Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen. Bei Verdacht auf Überdosierung sind allgemeine unterstützende Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EX17.

Wirkmechanismus

Capmatinib ist ein Inhibitor der MET-Rezeptor-Tyrosinkinase. Capmatinib hemmt die MET-Phosphorylierung (sowohl die Auto-phosphorylierung als auch die durch den Liganden Hepatozyten-Wachstumsfaktor [HGF] ausgelöste Phosphorylierung), die MET-vermittelte Phosphorylierung von nachgeschalteten Signalproteinen sowie die Proliferation und das Überleben von MET-abhängigen Krebszellen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Kardiale Elektrophysiologie

Capmatinib induzierte nach Gabe von Tabrecta in der empfohlenen Dosis keine klinisch relevante Verlängerung des QT-Intervalls.

Feststellung des *METex14*-Skipping-Status

MET-Exon 14-Skippping-Mutationen wurden in GEOMETRY mono-1 mit Hilfe eines qualitativen *real-time* PCR-Tests (RT-PCR) nachgewiesen, der darauf ausgelegt war, die Deletion von *MET*-Exon 14 auf mRNA-Ebene aus Formalin-fixiertem, Paraffin-eingebettetem menschlichen Gewebe nachzuweisen. Der Test ist angezeigt, um Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) für die Behandlung mit Capmatinib auszuwählen, deren Tumoren eine *In-frame*-Deletion des gesamten Exon 14 (141 Basen) in der mRNA des *MET*-Gens aufweisen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Capmatinib bei der Behandlung von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer *MET*-Exon 14 (*METex14*)-Skippping-Mutation wurde im Rahmen der Studie GEOMETRY mono-1 beurteilt, einer prospektiven, nicht-randomisierten, offenen Phase-II-Studie mit mehreren Kohorten. Die Patienten (N = 373) wurden auf Grundlage ihrer vorherigen Behandlung und Art der *MET*-Dysregulation (Mutation und/oder Amplifikation) in die Studienkohorten aufgenommen. Patienten mit einer *METex14*-Skippping-Mutation (N = 160) wurden unabhängig von einer *MET*-Amplifikation in die Kohorten mit *MET*-Mutation aufgenommen. Der Nachweis der Wirksamkeit von Capmatinib basiert auf den Kohorten 4 und 6, in denen 100 vorbehandelte Patienten eingeschlossen wurden.

In den Kohorten mit *MET*-Mutation mussten geeignete NSCLC-Patienten den Wildtypstatus des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) (für Exon-19-Deletionen und Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen), einen negativen ALK-Status (anaplastische Lymphom-Kinase) und eine *METex14*-Skippping-Mutation sowie mindestens eine messbare Läsion gemäß den *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) Version 1.1 und einen Leistungsstatus (*performance status*, PS) von 0 bis 1 der *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) aufweisen. Nicht für die Studie geeignet waren Patienten mit symptomatischen Metastasen des Zentralnervensystems (ZNS), die neurologisch instabil waren oder deren ZNS-Symptomatik innerhalb der letzten 2 Wochen erhöhte Steroiddosen erforderte, sowie Patienten mit klinisch signifikanter unkontrollierter Herzerkrankung und Patienten, die mit einem *MET*- oder HGF-Inhibitor vorbehandelt waren.

In den Kohorten mit *MET*-Mutation wurden insgesamt 100 vorbehandelte, erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer *METex14*-Skippping-Mutation eingeschlossen und mit Tabrecta behandelt. Die Patienten waren wegen ihrer fortgeschrittenen Erkrankung mit 1 oder 2 vorherigen systemischen Therapielinien behandelt worden, mit Ausnahme von 3 Patienten (3,0 %), die 3 vorherige Therapielinien erhalten hatten, bevor sie Capmatinib erhielten. Die mediane Dauer der Capmatinib-Exposition betrug 27,9 Wochen.

Tabelle 4 Wirksamkeitsergebnisse gemäß BIRC bei vorbehandelten NSCLC-Patienten mit einer METex14-Skipping-Mutation, die im Rahmen von GEOMETRY mono-1 Tabrecta erhielten (Stichtag der Datenerhebung: 30. Aug. 2021)

Wirksamkeitsparameter	Vorbehandelte Gesamtpopulation (N = 100)	Kohorte 4 (2/3L) N = 69	Kohorte 6 (2L) N = 31
Gesamtansprechrates^a (95 %-KI)^b	44,0 % (34,1; 54,3)	40,6 % (28,9; 53,1)	51,6 % (33,1; 69,8)
Komplette Remission (CR), n (%)	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)
Teilremission (PR), n (%)	43 (43,0)	27 (39,1)	16 (51,6)
Dauer des Ansprechens^a			
Anzahl von Respondern, n	44	28	16
Median, Monate (95 %-KI) ^c	9,72 (5,62; 12,98)	9,72 (5,55; 12,98)	9,05 (4,17; NA)

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; NA, nicht abschätzbar.
 ORR: CR+PR.
^a Ermittelt anhand RECIST v1.1.
^b Exaktes binomiales 95 %-Clopper-Pearson-KI.
^c Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzung.

Die Patienten führten die Behandlung fort, bis eine Tumorprogression dokumentiert wurde, die Therapie nicht mehr vertragen wurde oder der Patient nach Ermessen des Prüfarztes keinen klinischen Nutzen mehr erfuhr.

Die vorbehandelten Patienten wiesen die folgenden demographischen Merkmale auf: 56 % Frauen, medianes Alter 70 Jahre (Spanne: 49 bis 90 Jahre), 29 % waren 75 Jahre alt und älter, 73 % Weiße, 24 % Asiaten, 1,0 % Schwarze, 59 % hatten nie geraucht, 37 % waren ehemalige Raucher, 78 % hatten ein Adenokarzinom, 26 % wiesen einen ECOG-PS von 0 auf, 73 % hatten einen ECOG-PS von 1 und 17 % hatten ZNS-Metastasen. Die Mehrzahl der Patienten (62 %) befand sich im Stadium IV der Erkrankung. 91 % der Patienten hatten zuvor eine Chemotherapie erhalten, 86 % eine Platin-basierte Chemotherapie, 32 % eine Immuntherapie und 16 % hatten 2 vorherige systemische Therapien erhalten.

Der primäre Studienendpunkt war die Gesamtansprechrates (*overall response rate*, ORR), beurteilt durch eine verblindete unabhängige Gutachterkommission (*Blinded Independent Review Committee*, BIRC) anhand von RECIST 1.1. Der wichtigste sekundäre Endpunkt war die Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DOR), ermittelt durch die BIRC.

Die Wirksamkeitsergebnisse der Studie GEOMETRY mono-1 für vorbehandelte NSCLC-Patienten mit einer METex14-Skipping-Mutation sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tabrecta eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von malignen Neoplasien der Lunge gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Capmatinib zeigte im gesamten untersuchten Dosisbereich (200 bis 400 mg zweimal täglich) einen dosisproportionalen Anstieg der systemischen Exposition (AUC_{inf} und C_{max}). Das Erreichen des *Steady-State* kann nach einer rund 3-tägigen oralen Behandlung

mit Capmatinib 400 mg zweimal täglich erwartet werden, mit einem mittleren geometrischen Akkumulationsverhältnis von 1,39 (Variationskoeffizient (CV): 42,9 %). Die interindividuelle Variabilität von C_{max} und AUC_{tau} wurde auf 38 % bzw. 40 % geschätzt.

Resorption

Beim Menschen wird Capmatinib nach oraler Anwendung rasch resorbiert. Im Nüchternzustand wurden die Spitzenspiegel von Capmatinib im Plasma (C_{max}) bei Krebspatienten nach einer oralen Dosis von 400 mg Capmatinib-Tabletten innerhalb von etwa 1 bis 2 Stunden erreicht (T_{max}). Nach einer Mahlzeit beträgt die T_{max} ungefähr 4–6 Stunden. Die Resorption aus Capmatinib-Tabletten nach oraler Gabe wird auf über 70 % geschätzt.

Einfluss von Nahrungsmitteln

Nahrungsmittel besitzen keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Capmatinib. Tabrecta kann unabhängig von den Mahlzeiten angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Anwendung von Capmatinib bei gesunden Probanden zusammen mit Nahrung führte die orale Gabe einer Einzeldosis von 600 mg mit einer fettreichen Mahlzeit zu einer Erhöhung der AUC_{inf} von Capmatinib um 46 %, während die C_{max} unverändert blieb, im Vergleich zur Anwendung von Capmatinib im Nüchternzustand. Eine fettarme Mahlzeit hatte bei gesunden Probanden keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf die Capmatinib-Exposition.

Bei Anwendung von Capmatinib in einer Dosis von 400 mg zweimal täglich bei Krebspatienten fiel die Exposition (AUC_{0–12 h}) nach Anwendung von Capmatinib zusammen mit Nahrung bzw. im Nüchternzustand ähnlich aus.

Verteilung

Capmatinib ist unabhängig von der Konzentration zu 96 % an menschliche Plasmaproteine gebunden. Das scheinbare mittlere Verteilungsvolumen im *Steady-State* (V_{ss}/F) beträgt bei Krebspatienten 164 Liter.

Das Blut/Plasma-Verhältnis betrug 1,5 (Konzentrationsbereich von 10 bis 1.000 ng/ml), sank aber bei höheren Konzentrationen auf 0,9 (Konzentration von 10.000 ng/ml), was auf eine Sättigung der Verteilung in den roten Blutkörperchen hinweist.

Capmatinib überwindet die Blut-Hirn-Schranke (siehe Abschnitt 5.3).

Biotransformation

In-vitro- und *In-vivo*-Studien zeigten, dass Capmatinib hauptsächlich durch Metabolisierung über Cytochrom P450 (CYP) 3A4 (40–50 %) und Aldehydoxidase (40 %) eliminiert wird. Die Biotransformation von Capmatinib erfolgt im Wesentlichen durch metabolische Phase-I-Reaktionen, einschließlich C-Hydroxylierung, Lactambildung, N-Oxidation, N-Dealkylierung, Carbonsäurebildung und Kombinationen davon. Die Phase-II-Reaktionen beinhalten die Glucuronidierung von oxygenierten Metaboliten. Die am häufigsten vorkommende radioaktive Komponente im Plasma ist unverändertes Capmatinib (42,9 % der AUC_{0–12 h} der Radioaktivität). Der zirkulierende Hauptmetabolit M16 (CMN288) ist pharmakologisch inaktiv und macht 21,5 % der AUC_{0–12 h} der Radioaktivität im Plasma aus.

Elimination

Die effektive Eliminationshalbwertszeit (berechnet anhand des mittleren geometrischen Akkumulationsverhältnisses) von Capmatinib beträgt 6,54 Stunden. Der geometrische Mittelwert der scheinbaren oralen Clearance im *Steady-State* (CL_{ss}/F) von Capmatinib betrug 19,8 Liter pro Stunde.

Capmatinib wird hauptsächlich durch Metabolisierung und anschließende Ausscheidung mit den Fäzes eliminiert. Nach einmaliger oraler Verabreichung einer [14C]-Capmatinib-Kapsel bei gesunden Probanden wurden 78 % der gesamten Radioaktivität in den Fäzes und 22 % im Urin wiedergefunden. Die Ausscheidung von unverändertem Capmatinib im Urin spielt eine untergeordnete Rolle.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Insgesamt waren bezüglich der Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen Patienten im Alter von 65 oder 75 Jahren oder älter und jüngeren Patienten keine Unterschiede festzustellen.

Einfluss von Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit und Körpergewicht

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse zeigte, dass Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und Körpergewicht keinen klinisch relevanten Einfluss auf die systemische Capmatinib-Exposition besitzen.

Nierenfunktionsstörung

In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse mit 207 Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [CL_{Cr}] ≥ 90 ml/min), 200 Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (CL_{Cr} 60 bis 89 ml/min) und 94 Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (CL_{Cr} 30 bis 59 ml/min) besaß eine leichte oder mäßige Nierenfunktionsstörung keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Capmatinib-Exposition. Tabrecta wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CL_{Cr} 15 bis 29 ml/min) nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Es wurde eine Studie mit einer Einzeldosis von 200 mg Capmatinib bei Probanden ohne Krebserkrankung durchgeführt, die Leberfunktionsstörungen verschiedener Grade auf Basis der *Child-Pugh*-Klassifikation aufwiesen. Die geometrische mittlere systemische Exposition (AUC_{in}) von Capmatinib war bei Probanden mit leichter (N = 6) bzw. mäßiger (N = 8) Leberfunktionsstörung um etwa 23 % bzw. 9 % vermindert und bei Probanden mit schwerer (N = 6) Leberfunktionsstörung um etwa 24 % erhöht, jeweils im Vergleich zu Probanden mit normaler (N = 9) Leberfunktion. Eine leichte, mäßige oder schwere Leberfunktionsstörung hatte keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Capmatinib-Exposition.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Beziehung zwischen Exposition und Reaktion sowie der zeitliche Verlauf der pharmakodynamischen Reaktion auf Capmatinib sind unbekannt.

In-vitro-Untersuchung des Potenzials von Arzneimittelwechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Enzymen und Tabrecta

In-vitro-Studien haben ergeben, dass Capmatinib ein Inhibitor von CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19 ist. Darüber hinaus zeigte Capmatinib in kultivierten menschlichen Hepatozyten auch eine schwache Induktion von CYP2B6 und CYP2C9. Simulationen mit PBPK-Modellen sagten voraus, dass Capmatinib in einer Dosis von 400 mg zweimal täglich wahrscheinlich keine klinisch relevante Interaktion über CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 oder CYP2C19 verursacht.

Wechselwirkungen zwischen Transportern und Tabrecta

In-vitro-Daten zufolge ist Capmatinib ein P-gp-Substrat, aber kein BCRP- oder MRP2-Substrat (*multidrug resistance-associated protein 2*). Capmatinib ist kein Substrat von Transportern, die an der aktiven hepatischen Aufnahme in primäre menschliche Hepatozyten beteiligt sind.

In vitro zeigten Capmatinib und sein Hauptmetabolit CMN288 eine reversible Hemmung der renalen Transporter MATE1 und MATE2K. Capmatinib könnte in klinisch relevanten Konzentrationen MATE1 und MATE2K hemmen.

In vitro zeigte Capmatinib eine reversible Inhibition der hepatischen Aufnahmetransporter OATP1B1, OATP1B3 und OCT1.

Angesichts der mit der therapeutischen Dosis erzielten Konzentration ist jedoch nicht zu erwarten, dass Capmatinib eine klinisch relevante Inhibition der Aufnahmetransporter OATP1B1, OATP1B3 und OCT1 bewirkt. Capmatinib ist kein Inhibitor der renalen Transporter OAT1 oder OAT3. Capmatinib ist *in vitro* kein MRP2-Inhibitor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Gabe

Bei Ratten wurden in Dosen, die mindestens dem 2,9-Fachen der klinischen Exposition beim Menschen auf Basis der AUC bei einer Dosis von 400 mg zweimal täglich entsprachen, Anzeichen im Sinne einer ZNS-Toxizität (wie Tremor und/oder Konvulsionen) sowie histopathologische Befunde einer Vakuolisierung der weißen Substanz in der Thalamus-/Caudatus-/Putamen-Region des Mittelhirns beobachtet. In Studien an Cynomolgus-Affen wurden keine Anzeichen von ZNS-Toxizität oder Hirnanomalien festgestellt. Die Relevanz der bei Ratten erhobenen ZNS-Befunde für den Menschen ist unbekannt.

Capmatinib überwand bei Ratten die Blut-Hirn-Schranke mit einem Verhältnis der Hirn/Blut-Exposition (AUC_{in}) von ungefähr 9 %.

Bei männlichen Affen, die 13 Wochen lang mit Dosen in Höhe des mindestens 4,7-Fachen der klinischen Exposition beim Menschen auf Basis der AUC bei einer Dosis von 400 mg zweimal täglich behandelt wurden, zeigte sich in der Leber eine reversible, minimale bis milde subkapsuläre Neutrophilen-Infiltration in Verbindung mit einer Einzelzellnekrose.

Genotoxizität

Basierend auf einer Standardreihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests ist Capmatinib nicht genotoxisch.

Reproduktionstoxizität

In Studien zur embryofetalen Entwicklung an Ratten und Kaninchen hat sich gezeigt, dass Capmatinib in Dosisstufen, die keine maternale Toxizität induzieren, teratogen und fetotoxisch war. Bei Ratten wurden bei einer maternalen Exposition in Höhe des mindestens 0,89-Fachen der erwarteten klinischen Exposition (auf Basis der AUC) ein vermindertes Gewicht der Feten und eine erhöhte Inzidenz von Würfen und Feten mit Fehlbildungen der Gliedmaßen beobachtet. Bei Kaninchen zeigten sich bei einer maternalen Exposition in Höhe des mindestens 0,025-Fachen der erwarteten klinischen Exposition Fehlbildungen der Gliedmaßen, der Lungen und der Zunge.

Photosensibilität

In-vitro- und *In-vivo*-Photosensibilisierungstests mit Capmatinib deuteten darauf hin, dass Capmatinib eine Photosensibilisierung hervorrufen kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Mannitol

Crospovidon
Povidon
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Natriumdocecylsulfat

Filmüberzug

Tabrecta 150 mg Filmtabletten

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172, gelb)
Eisen(III)-oxid (E172, rot)
Eisen(II,III)-oxid (E172, schwarz)

Tabrecta 200 mg Filmtabletten

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172, gelb)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PCTFE/PVC (Polychlorotrifluorethylen/Polyvinylchlorid) mit einer Aluminium-Deckfolie.

Die Packungen enthalten 60 oder 120 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1650/001-004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

20. Juni 2022

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2022

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:

Roonstraße 25
90429 Nürnberg

Telefon: (09 11) 273-0

Telefax: (09 11) 273-12 653

Internet/E-Mail: www.novartis.de

Medizinischer Infoservice:

Telefon: (09 11) 273-12 100

(Mo–Fr 8:00 Uhr bis 18:00 Uhr)

Telefax: (09 11) 273-12 160

E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com

Internet: www.infoservice.novartis.de



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt